

Best Available Copy

PROCESSES FOR PREPARATION OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES (KR9611390B1)

Page 1 of



ABOUT DELPHION

PRODUCTS

NEWS & EVENTS

MY ACCOUNT

IP SEARCH

[Log In](#) [Order Form](#) [View Cart](#)

The Delphion
Integrated
View

Purchase Document: [Other Views:](#)
[More choices...](#) [Derwent...](#)

INPADOC Record

Title:

KR9611390B1: PROCESSES FOR PREPARATION OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Country:

KR République of Korea

Kind:

B1 Examined Patent Application, Second Publication; since 970930 Granted Patent

Inventor(s)

KIM, SANG - HO, Republic of Korea
BAEK, SUNG - INN, Republic of Korea
KIM, KI - SUK, Republic of Korea

[No Image](#)



Applicant/Assignee
[Inquire Regarding Licensing](#)

Issued/Filed Dates

Aug. 22, 1996 / April 28, 1993

Application Number

KR1993000007197

IPC Class

C07D 401/12;

ECLA Code

none

Priority Number(s)

April 28, 1993 [KR1993000007197](#)

Abstract

The method for preparing 5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl sulfinyl benzimidazol of formula (I) comprises reacting a compound of formula (II) with an aniline derivative of formula (III) using a metal catalyst in a nonpolar-aprotic solvent to obtain a compound of formula (IV), and oxidatively cyclizing a compound of the formula (IV) to obtain a benzimidazol derivative of formula (I).

Family:

none

Other Abstract Inv.

DERABS C1999-285100 DERABS C1999-285100

Foreign Reference:

No patents reference this one



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(11) 등록번호	<u>특1996-0011390</u>
C07D 401 /12	(24) 등록일자	<u>1996년08월22일</u>
(21) 출원번호	(65) 공개번호	<u>특1999-0000001</u>
(22) 출원일자	(43) 공개일자	<u>1999년01월01일</u>
(73) 특허권자	주식회사코오롱 하기주 서울특별시 종구 무교동 45번지	
(72) 발명자	김상호 경기도 부천시 원종동 삼신아파트 다동 401호 백성인 경기도 용인군 구성면 진주빌라 302 김기석 경기도 수원시 팔달구 매탄동 삼성아파트 2차 1동 207호 박사름	
(74) 대리인		
	서명 : <u>민관우</u> <u>특허공보 제4500호</u>	
54) 벤즈아이미다졸 유도체의 제조방법		

내용 없음.

내용

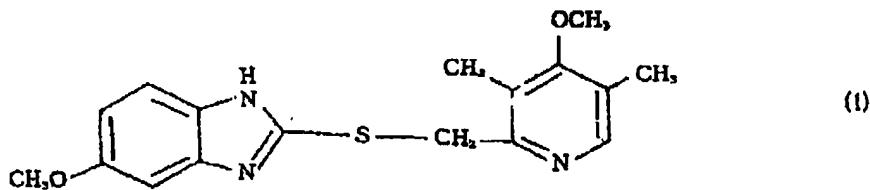
[발명의 명칭]

[벤즈아이미다졸 유도체의 제조방법]

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 벤즈아이미다졸 유도체, 특히, 공자의 화합물로서 위산분비를 억제하며 위궤양, 심이지장궤양 및 위염을 포함하는 위장질환의 치료에 유용한 다음 구조식(1)의 5-메톡시-2-[[[4-메톡시-3,5-디메틸-2-피리дин)메티스피닐]벤즈아이미다졸을 제조하는 방법에 관한 것이다.

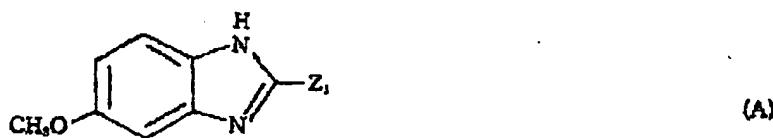
[의미]



상기 구조식(1)의 화합물을 제조하는 공지의 방법은 미합중국특허 제4,182,786호, 제 4,255,431호 및 제4,472,409호, 일본공개특허 제 57-53,406호, 제 58-39,622호, 대한민국공개특허 제 84-1156호 등에 기술되어 있는데 이를 제조방법을 살펴보면 다음과 같다.

1. 다음 일반식(A)의 벤ز이미다졸 유도체와 일반식(B)의 피리딘 메릴 유도체를 반응시켜서 구조식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

1. 2



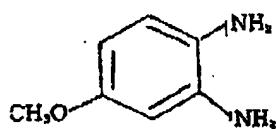
2. 3



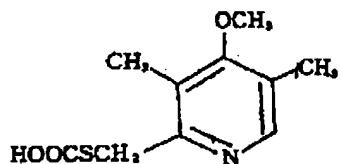
(식중, Z1, Z2 중 하나는 머캅토기(SH)이고, 다른 하나는 반응성 에스테르화기이다.)

2. 다음 일반식(C)의 o-페닐렌디아민 유도체와 일반식(D)의 피리딘산 유도체를 반응시켜 구조식(1)의 화합물을 제조하는 방법.

: ३५४ । ८



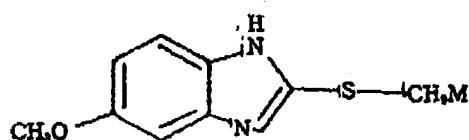
(C)



(D)

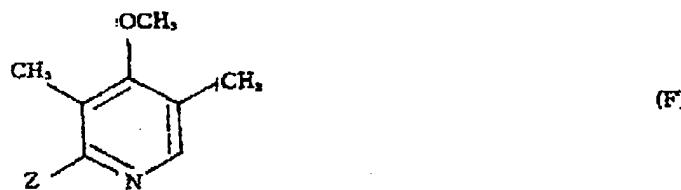
3. 다음 일반식(E)의 벤조이미다졸 유도체와 일반식(F)의 피리дин 유도체들 반응시켜 구조식(1)의 화합물을 제조하는 방법

1824. 6



(E)

"S&T of J."



(식중, M은 금속으로 칼슘, 나트륨, 리튬이고 Z는 반응성 에스테르화 하드록시기이다.)

앞에서 살펴본 공자의 제조방법은 일반식(D)나 (E)와 같이 반응출발물질의 제조가 매우 어렵거나 또는 중간체 화합물이 불안정하기 때문에 목적화합물의 제조수율이 극히 저조한 문제점이 있으며, 머캅토벤제이미다졸 유도체 등은 고가의 화합물인 관계로 경제성이 떨어지는 단점이 있다.

이에, 본 발명은 상기의 제조방법과는 상이하면서 보다 경제적이며 제조공정이 용이하고 목적화합물의 수율이 크게 개선된 새로운 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

즉, 본 발명은 벤제이미다졸 유도체를 제조함에 있어서, 다음 구조식(II)의 피리딘 유도체와 구조식(III)의 아닐린 유도체를 반응시켜서 다음 구조식(IV)의 아미딘 유도체를 제조하고, 제조된 구조식(IV)의 화합물을 N-클로로화반응을 통해 다음 구조식(V)의 반응중간체를 제조한 후 계속적으로 산화적 고리화반응(Oxidative Cyclization)을 통해서 상기 구조식(1)의 목적 화합물을 제조할 수 있는 경제적인 제조방법을 제공한다.

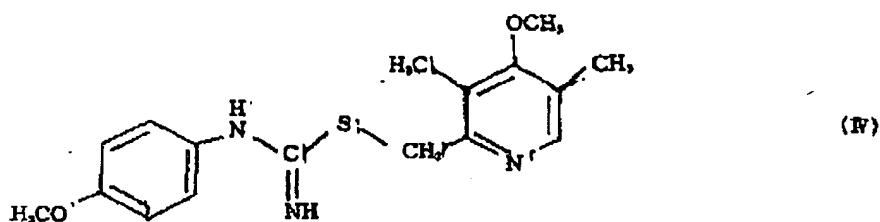
1. 화학식 8



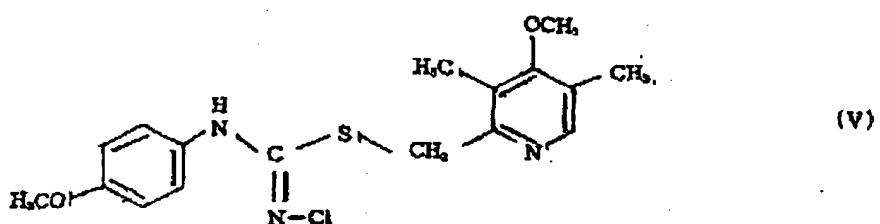
2. 화학식 9



• 쪽식 10



• 쪽식 11



(1)하. 본 발명은 상세히 설명한다.

본 발명에 있어서, 속발물질인 구조식(II)의 피리дин 메틸 티오시아네이트 유도체는 공자의 방법에 의하여 제조되는 바, 공자의 화합물인 다음 구조식(VI)의 3,5-디메틸-4-메톡시-2-클로메틸피리дин과 다음 구조식(VII)의 티오시아네이트를 대량을, 에탄올, 이소프로필 알코올 등과 같은 알코올 용매에서 반응시켜 용이하게 제조할 수 있다. 상기의 반응에서 반응매로는 에탄올이 가장 좋으며 티오시아테이트로는 소듐 티오시아네이트, 포타슘 티오시아네이트 또는 알보늄 티오시아네이트를 사용할 수 있다.

• 쪽식 12



174 73

MSCN

(VI)

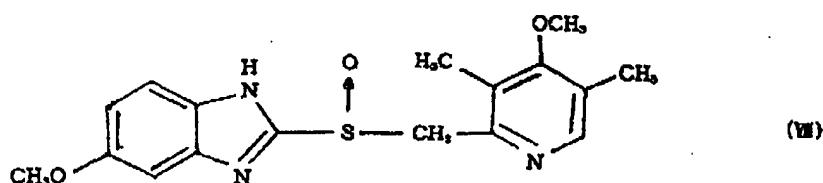
식중, M은 Na, K 또는 NH₄를 나타낸다.]

상기와 같이 제조한 구조식(II)의 화합물을 디클로로에탄, 디클로로로에탄과 같은 비극성 비양자성 용매 중에서 알루미늄 클로리드를 사용하여 구조식(III)의 2-메톡시아닐린과 1~3시간 동안 환류반응시켜서 구조식(IV)의 화합물을 높은 수율로 얻는다. 이때, 알루미늄 클로리드는 상기 구조식(III) 화합물 1당량에 대하여 1~3당량을 사용할 수 있으나, 바람직하게는 1~1.7당량을 사용하는 것이 좋다. 또한, 상기 구조식(IV)의 화합물을 하이드로 클로리드의 부가물로 수득하는 것이 더욱 좋다.

상기의 반응을 통해서 제조한 구조(IV)의 화합물을 디클로로에탄과 같은 비극성 비양자성 용매와 물의 혼합용매중에서 소량 하이포클로리트와 20°C 내지 50°C에서 반응시켜 구조식(V)의 화합물을 제조하고, 이 화합물을 알코올과 물의 혼합용매중에서 수산화나트륨, 수산화칼슘 등과 같은 알칼리 화합물을 1 내지 2시간 동안 환류반응시켜 목적화합물인 상기 구조식(1)의 벤즈이미다졸 유도체를 높은 수율로 얻게 된다. 상기 반응에 있어서 소량 하이포클로리트는 상기 구조식(IV)의 화합물 1당량에 대하여 1 내지 2당량 사용하는 것이 좋으나 더욱 좋기로는 1 내지 1.3당량을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 구조식(IV)의 화합물로부터 상기 구조식(1)의 벤즈이미다졸 유도체를 얻기 위해서 더욱 좋기로는 구조식(V)의 N-클로로카르복사미딘 유도체를 분리하지 않고 계속적으로 반응시키는 바, 상기 구조식(IV)의 화합물을 50% 에탄올 수용액에서 소량 하이포클로리트와 상온에서 반응시켜 N-클로로카르복사미딘 유도체를 중간체로 얻고 여기에 탄산나트륨 포화수용액을 가한 후 1 내지 2시간 동안 환류반응을 진행시켜 목적화합물인 상기 구조식(1)의 벤즈이미다졸 유도체를 수득하는 것이 바람직하다.

상기의 본 발명에 의한 공정을 통해서 얻어지게 되는 상기 구조식(1)의 벤즈이미다졸 유도체를 과산화제제를 사용하여 공지의 방법으로 산화시키면 원반영이 오메프라졸인 다음 구조식(VII)의 벤즈이미다졸 유도체가 얻어진다.

174 74



여하, 본 발명은 실시예 등에 의거하여 더욱 상세히 설명하면 다음과 같으며, 본 발명이 다음 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[참고예 1]

***N*-디메틸-4-메톡시-2-티오시아노메틸피리딘(II)의 제조**

3.5-디메틸-4-메톡시-2-티오로로메틸피리딘 37.2g(0.2몰)을 에탄올 250㎖에 넣고 5°C 정도의 저온에서 소듐 티오시아네이트 17.84g(0.22몰)을 30분간에 걸쳐 서서히 가한 후 30분간 교반한 후 반응온도를 올려 3 내지 5시간 동안 환류반응을 시켰다. 반응이 완결되면 삶은으로 냉각하고 생성된 염화나트륨을 여과하여 제거한 후 용매를 강약하게 풀류시켰다. 대사에 물과 메틸렌클로로리드를 가하여 충분리를 한 후 유기층을 모아서 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 강입증하여 표제의 화합물 40.82g(98%)를 얻었다.

원소분석치($C_9H_{12}N_2OS$)

이론치 : C : 57.67, H : 5.80, N : 13.45

성분치 : C : 57.69, H : 5.83, N : 13.64

[실시예 1]

1). *N*-(4-메톡시페닐)-[[[2-(3.5-디메틸-4-메톡시)피리дин]메틸]티토]카르복사미딘(IV)의 제조

4-메톡시아닐린 25그램(203밀리몰)과 3.5-디메틸-4-메톡시-2-티오시아노메틸피리딘 42.3그램(203밀리몰)을 테트라클로로에탄 200밀리리터에 넣어 용해한 후 상온에서 알루미늄 클로리드 27.1그램(203밀리몰)을 첨가하고 1시간 동안 환류반응을 시켰다. 반응이 완결되면 반응온합액의 온도를 상온으로 낮춘 후 과량의 5N 수산화나트륨 수용액을 가하여 반응증 생성된 알루미늄 클로리드 부산물을 분해하고 여기서 생성된 수산화알루미늄을 풀류수 200밀리리터를 첨가하여 용해하고 여기에 메틸렌클로로리드 150밀리리터를 가하여 충분리를 시켰다.

여기에서 얻어진 유기층을 풀류수로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 강약증류하여 표제의 화합물을 61.0그램(92%)를 얻었다.

원소분석치($C_9H_{12}N_2OS$)

이론치(%) : C : 61.6, H : 6.39, N : 12.69

성분치(%) : C : 61.71, H : 6.43, N : 12.73

2). *N*-클로로-*N'*-(4-메톡시페닐)-[[[2-(3.5-디메틸-4-메톡시)피리дин]메틸]티오]카르복사민(V)의 제조

N-(4-메톡시페닐)-[[[2-(3.5-디메틸-4-메톡시)피리дин]메틸]티토]카르복사민 30그램(90밀리몰)을 상온에서 풀류수와 메틸렌클로로리드 1:1 혼합용액 150밀리리터에 넣고 교반하면서 여기에 31.3밀리리터의 2.88M 소듐 하이포클로리트를 첨가하고 1시간 동안 상온에서 반응을 진행시킨 후 풀류수와 메틸렌클로로리드를 사용하여 충분리를 하고 여기에서 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 강약증류하여 표제의 화합물을 32.23그램(98%)을 얻었다.

원소분석치($C_9H_{12}ClN_2OS$)

이론치(%) : C : 55.81, H : 5.51, N : 11.48

성분치(%) : C : 55.84, H : 5.53, N : 11.51

3). 5-메톡시-2-[[2-(4-메톡시-3,5-디메틸)파리든]메틸]티오]벤즈이미다졸(1)의 제조

실시예 1-2)에서 얻어진 N-클로로-N'-(4-메톡시페닐)-[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)파리든]메틸]티오]카르복사민 30그램(92밀리몰)을 50% 메탄올 수용액에 넣고 여기에 3.5그램의 수산화나트륨 수용액 10밀리리터를 가하여 1시간 동안 환류반응을 시켰다. 반응이 완결된 후 반응액의 혼도를 상온으로 내린 후 둑은 염산으로 끌어 6으로 조절하고 메틸렌클로리드와 종류수를 사용하여 유기총을 분리시켜 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압증류하여 목적화합물인 표제의 25.2그램(73%)을 얻었다.

11 NMR(CDCl₃/TMS) ppm(δ) : 2.23(3H,s), 2.30(3H,s), 3.77(3H,s), 4.38(2H,s), 6.78-7.81(3H,s), 8.18(1H,s)

[실시예 2]

5-메톡시-2-[[2-(4-메톡시-3,5-디메틸)파리든]메틸]티오]벤즈이미다졸(1)의 제조

실시예 1-1)에서 얻어진 N-(4-메톡시페닐)-[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)파리든]메틸]티오]카르복사민 30그램(90밀리몰)을 50% 메탄올 수용액 200밀리리터에 넣고 교반하면서 상온에서 2.88M의 소듐하이포클로리트 31.3밀리리터(90밀리몰)를 가한 후 1시간 동안 상온에서 교반하여 중간체인 구조식(V)의 N-클로로카르복사민 유도체를 제조하고 계속적으로 여기에 12.4그램의 탄산나트륨 포화수용액을 첨가하여 1시간 동안 환류반응을 시켰다. 반응이 완료된 후 반응온도를 상온으로 내린 후 종류수와 메틸렌클로리드를 사용하여 유기총을 분리시키고 유기총을 무수황산마그네슘으로 건조하고 감압증류하여 목적화합물인 표제의 화합물 29.06그램(98%)을 얻었다.

[참고예 2]

5-메톡시-2-[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)파리든]메틸]설파닐]벤즈이미다졸(VII)의 제조

4)기 실시예 2에 따라 제조된 5-메톡시-2-[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)파리든]메틸]티오]벤즈이미다졸 24.9그램(75.6밀리몰)을 메틸렌클로리드 200밀리리터에 녹이고 반응용액의 혼도를 -30°C로 조절하였다. 여기에 탄산수소나트륨 포화수용액 70밀리리터를 첨가하고, 75% 메타클로로퍼옥시벤조익산 17.68그램(75.6밀리몰)을 메틸렌클로리드 50밀리리터에 녹인 혼액을 둘워온도에서 1시간 동안 혼가한 후 반응온도를 서서히 0°C로 올려서 40분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 탄산수소나트륨 포화수용액과 메틸렌클로리드를 각각 100밀리리터씩 넣고 유기총을 분리한 후 무수 황산마그네슘으로 탈수시키고 여과하여 감압증류시켰다. 이와 같이 얻은 잔사에 아세톤과 이소프로필에테르를 가하여 결정화시켜 백색 결정의 표제화합물(VII) 22.7그램(87%)을 얻었다.

11 NMR(CDCl₃) : ppm(δ) : 2.17(3H,s), 2.21(3H,s), 3.59(3H,s), 3.41(3H,s), 4.82(2H,s), 6.78-7.82(3H,s), 8.20(1H,s)

[비교실시예 1]

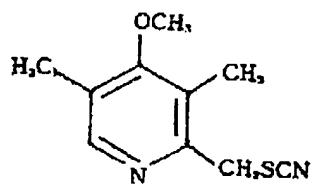
5-메톡시-2-[[2-(3,5-디메틸-4-메톡시)파리든]메틸]티오]벤즈이미다졸의 제조

대한민국 특허공고 88-1714호에 기재된 실시예의 의거하여, 3,5-디메틸-4-메톡시-2-클로로메틸파리딘 혼산염 22.2그램(0.1몰)과 5-메톡시-2-메칼토 벤즈이미다졸 17.9그램(0.1몰)을 메탄올 250밀리리터에 용해시킨 후 이온액에, 종류수 25밀리리터에 용해시킨 수산화나트륨 4그램(0.1몰)을 첨가하고 이 혼합물을 6시간 동안 환류시킨 후 냉각하고 여기에 종류수 500밀리리터를 가해서 회석시켰다. 생성된 혼탁물을 메틸렌클로리드를 첨가해서 추출하고 건조 및 증발시킨 후 잔류물을 아세토니트릴을 사용해서 재결정하여 유리 경기형으로 표제의 물질 25.7그램(73%)을 얻었다.

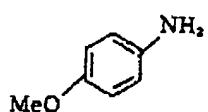
1) 성분의 확인

제구형 1. 다음 구조식(II)의 화합물을 비극성 비양자성 용액중에서 금속촉매를 사용하여 다음 구조식(III)의 아날린

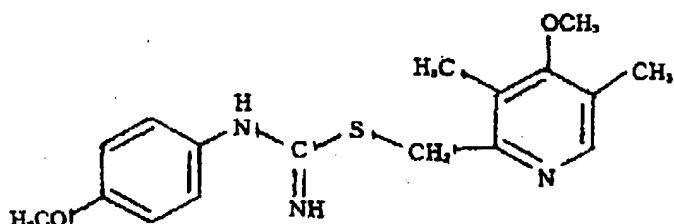
유도체와 반응시켜 다음 구조식(IV)의 화합물을 제조하고, 이 화합물을 산화적 고리화반응(Oxidative Cyclization)을 시켜 다음 구조식(I)의 벤ز아미다존 유도체를 제조하는 방법.



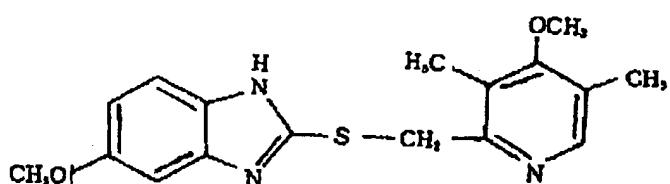
(II)



(III)



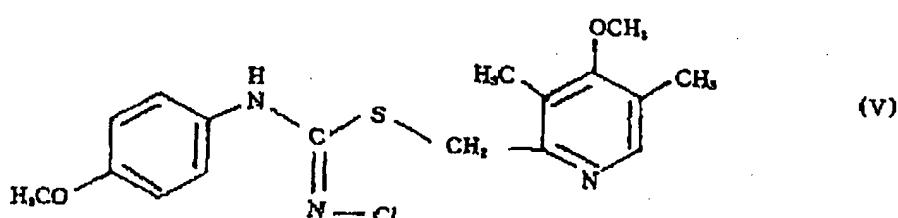
(IV)



(I)

청구항 2. 제1항에 있어서, 글속축매가 알루미늄클로리드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3. 제1항에 있어서, 산화적 고리화반응시 다음 구조식(V)의 중간체를 거쳐 연속반응(*in-situ*)으로 상기 구조식(I)의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 방법.



청구항 4. 제3항에 있어서, 소듐 하이포클로리드를 사용하여 상기 구조식(V)의 중간체를 제조하는 것을 특징으로 하는 방법.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.